

Aus dem Röntgeninstitut und der strahlentherapeutischen
Klinik am Städtischen Krankenhaus Moabit, Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

Die Wirkung einmaliger,
kurzzeitiger Ganzkörperbestrahlungen
auf den Genitalzyklus der weissen Maus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gisela Millin, geb. Reimann
aus Berlin

1963

Aus dem Röntgeninstitut und der strahlentherapeutischen Klinik
am Städtischen Krankenhaus Moabit, Berlin

Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

Die Wirkung einmaliger, kurzzeitiger Ganzkörperbestrahlungen
auf dem Genitalzyklus der weissen Maus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gisela Millin, geb. Reimann
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

Korreferent: Professor Dr. med. Heinz O e s e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. 3. 1963

Die Wirkung einmaliger, kurzzeitiger Ganzkörperbestrahlungen auf den Genitalzyclus der weissen Maus.

Teil I

- A.) Der vaginale Zyclus der weissen Maus.
- B.) Histologie der Vagina.
- C.) Beschaffenheit des Vaginalsmears.
- D.) Methodik.
- E.) Vollkommener Genitalzyclus und oestrischer Zyclus.
- F.) Zycluslänge.
- G.) Zyclusstörungen.
- H.) Anzahl der gestörten Zyclen.

Teil II

Verhalten der Tiere nach Bestrahlung

- a.) Kontrolltiere
- b.) nach Bestrahlung mit 100 r.
- c.) nach Bestrahlung mit 200 r.

Gegenüberstellung der Ergebnisse

Schlussfolgerung

Zusammenfassung

Literaturnachweis

T e i l I

A. - Der vaginale Cyclus der weissen Maus.

Der Zellinhalt des Vaginalsekretes unterliegt bestimmten Veränderungen, die sich im Auftreten einer für das betreffende Cyclusstadium charakteristischen Zellform äussern (STOCKARD u. PAPANIKOLAOU, ALLEN u. DOISY, LONG u. EVANS). Der rhythmische Wandel dieses Zellbildes ist bedingt durch periodische, vom Ovarium abhängige Epithelveränderungen in Tube, Uterus und Vagina, deren Ursache die cyclische Produktion des Follikelhormons ist. Im Ovar reifen in einem feststehenden Rhythmus Follikel heran, springen und wandeln sich nach erfolgter Ovulation in ein Corpus luteum um. Während der ersten Phase dieses Genitalcyclus bildet der wachsende Follikel das Follikelhormon, welches die Genitalschleimhaut auf die Einnistung des Eies vorbereitet und mit zunehmender Reife des Follikels an Menge zunimmt. Nach der Ovulation versiegt die Produktion des Follikelhormons. An seine Stelle tritt das Corpus luteum-Hormon, das die junge Gravidität schützen soll, falls eine Befruchtung eingetreten ist. Diese Vorgänge werden durch zwei gonadotrope Hormone der Hypophyse gesteuert. Das erste veranlasst das Wachstum des Follikels, das zweite die Ausbildung des Corpus luteum.

Unter der Follikelreifung im Ovar erfolgt ein Neuaufbau der Schleimhaut des Genitalschlauches. Dies geschieht in Form eines Wachstums und damit einer Zunahme der Schichtdicke des Epithels. Der Aufbau ist mit der Follikelreife abgeschlossen, die das Ende und zugleich den Höhepunkt der Proliferationsphase darstellt. Sie ist durch das Auftreten eines reinen Schollenstadiums im Vaginalsekret gekennzeichnet.

Nach ALLEN hat nur der reifende Follikel Einfluss auf die cyclischen Veränderungen des Epithels. Nach dem Follikelsprung kommt es zu degenerativen Prozessen in der Schleimhaut und zu ihrem Abbau infolge Abnehmens bzw. Fehlens des Follikelhormons.

Der Scheideninhalt vermittelt ein zuverlässiges Bild von dem jeweiligen histologischen Aufbau der Vagina. Auf Grund der bereits beschriebenen Abhängigkeit der Histologie der Scheide von den hormonellen Vorgängen im Ovar ist es durch Abstrich und mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekretes möglich, den Funktionszustand des Ovariums festzustellen, die Länge des Genitalcyclus zu bestimmen und Störungen der Ovarialtätigkeit zu erfassen.

B. - Histologie der Vagina.

Bei oberflächlicher Besichtigung begegnet man zwei unterschiedlichen Wandzuständen der Scheide während eines Cyclus. Diese beiden Zustände, die miteinander abwechseln und von gleicher Dauer sind, können grob als "feucht - rosafarben" und "trocken - weißlich" bezeichnet werden. Während des Intervalls ist die Vaginalwand von feuchter, während der Proliferation von trockener Beschaffenheit. Gewöhnlich ist die trockene Phase von einer zunehmenden Schwellung und Rötung der den Scheideneingang umgebenden Falten begleitet, die mit Einsetzen der Brunst ihren Höhepunkt erreicht und dann allmählich abklingt. Der Grad dieser Veränderungen ist unterschiedlich, häufig fehlen Rötung und Schwellung des Scheideneinganges vollkommen. Damit sind die äusseren Zeichen für eine zuverlässige Diagnose der Brunst nicht brauchbar.

Nur eine mikroskopische Untersuchung des Vaginalsmears vermag mit Sicherheit eine bestehende Brunst anzuzeigen.

Die richtige Beurteilung des Scheidensekretes setzt die Kenntnis der Abbau- und Aufbauvorgänge in der Vagina voraus. Man kann hier deutlich vier Perioden unterscheiden:

- | | |
|---------------|--|
| 1. Dioestrus | = Ruhestadium (Intervall) |
| 2. Prooestrus | = Proliferationsstadium |
| 3. Oestrus | = Brunst (Höhepunkt der Proliferation) |
| 4. Metoestrus | = Abbauphase. |

Im Dioestrus finden sich nur wenig Schichten des Vaginal-epithels: Eine Schicht basaler Zylinderzellen, denen ein kubisches bis zylindrisches Schleimepithel aufsitzt, das Mucin absondert, Die im Stroma liegenden Leukocyten wandern durch die Epithelzellen und mischen sich dem Sekret bei.

Gegen Ende des Dioestrums bzw. im Beginn des Prooestrums findet eine Zunahme der Schichtdicke des Epithels statt. Das basale Zylinderepithel unterliegt einer eifrigen Mitose, und es entstehen 8 - 10 Reihen eines polygonalen, geschichteten Plattenepithels, dessen oberste Lagen eine Granularschicht, eine Zone der Verhornung ausbilden. Darüber befindet sich ein- bis höchstens zweireihiges Schleim enthaltendes, aber nicht mehr Schleim sezernierendes Zylinderepithel, das im Dioestrus das Mucin absonderte, jetzt aber seine Funktion eingestellt hat. Dieses oberflächliche Epithel ist für Leukocyten nicht mehr durchlässig und bleibt bestehen bis die obersten Lagen der Granularschicht verhornt sind. Dann quellen die Epithelzellen auf und werden, ohne dass sie ihren Kern verlieren, in den Scheideninhalt abgestossen. Ehe sich diese kernhaltigen Zellen vollkommen abgeschilfert haben, hat die Verhornung der darunter befindlichen Zellagen unter der Einwirkung des Follikelhormons ihren Höhepunkt erreicht.

Im Oestrus liegt die Verhornungszone frei und stösst ihre kernlosen Lamellen zuerst in geringerem Grade, später in Massen ab.

Im Metoestrus durchsetzen zahlreiche Leukocyten das Epithel, nekrobiotische Vorgänge finden statt. Meist erfolgt eine Ver-nichtung des Epithels bis zur Basalis und damit eine starke Reduzierung der Höhe der Vaginalwand.

Bald beginnt wieder unter dem Einfluss eines neu heranreifenden Ovarialfollikels der Aufbau, da die Maus ein polyoestrisches Tier ist und sich gewöhnlich die Zyklen in steter Folge aneinanderreihen.

Grundsätzlich verschieden ist das Verhalten des Kastraten und

infantilen Tieres, bei denen alle zyklischen Veränderungen in der Vaginalschleimhaut fehlen und deren Abstrich nur das Bild des Dioestrus zeigt.

C. - Beschaffenheit des Vaginalsmears.

Auf Grund der beschriebenen histologischen Veränderungen der Vagina besteht eine gesetzmässige Folge der einzelnen Stadien, von denen jede durch einen ganz bestimmten Zelltyp charakterisiert ist. Da diese Wachstums- und Abbauvorgänge gleichzeitig an der gesamten Oberfläche der Vaginalwand stattfinden, entstehen gleichförmige Zellbilder, die eine einwandfreie Beurteilung ermöglichen. Die Art und Zusammensetzung der während der einzelnen Zyklusstadien auftretenden Zellen des Vaginalinhalts ist folgende:

Dioestrus: Der Smear zeigt grosse Mengen Schleim, in den polymorphkernige Leukocyten und vereinzelt, kleine Epithelien eingestreut sind. Bei manchen Tieren sind die Leukocyten in beträchtlicher Anzahl, bei anderen kaum vorhanden. Oft verlieren sie die Form und scheinen innerhalb der Schleimfäden in die Länge gezogen. Der Smear gleicht einer viskösen, fadenziehenden Masse.

Prooestrus: Der Ausstrich zeigt ein einheitliches Bild, indem nur kleine, runde, kernhaltige Epithelien gleicher Grösse und Form, meist sehr zahlreich, vorhanden sind. Gelegentlich begegnet man kleinen Membranen noch aneinanderhaftender Zellen. Das mikroskopische Bild ist sehr charakteristisch, daher auch die Bezeichnung "Epithelstadium". Das Sekret lässt wesentlich an Menge nach und ist seröser bis körniger Natur.

Oestrus: Die kernhaltigen Epithelien sind verschwunden und sehr plötzlich durch grosse, durchscheinende, kernlose, schollige Gebilde ersetzt, die einen hohen Grad von Verhornung aufweisen. Ohne Beimischung eines anderen Zelltyps erscheinen diese Schollen in grossen Massen im Ausstrich, erreichen gegen

Ende des Stadiums gewöhnlich ihre Höchstzahl und verklumpen oft zu kleinen Häufchen. Abstrichmaterial ist reichlich zu gewinnen. Es ist von weisslicher, krümeliger Beschaffenheit. Die Hornlamellen geben wahrscheinlich den während der Brunst zu beobachtenden, unangenehmen Geruch ab, durch den das Männchen angelockt wird.

Schollen erscheinen nur zur Zeit der Brunst; ihr Auftreten im Smear erlaubt mit Sicherheit die Diagnose der Brunst des Tieres. Nur während des Schollenstadiums dulden die Tiere den Coitus.

Metoestrus: Dieses Stadium beginnt mit einer ausgedehnten Infiltration polymorphkerniger Leukocyten in das Vaginalsekret, welche langsam die Hornlamellen beseitigen. Je weiter der Abbau der Schleimhaut fortschreitet, um so mehr verschwinden die Schollen und erscheinen grosse, polygonale, kernhaltige Epithelien neben den Leukocytenmassen im Ausstrichbild.

Der Beginn des Metoestrus ist also durch zahlreiche Leukocyten und Schollen gekennzeichnet, in der Mitte des Stadiums sind alle drei Zelltypen (Leukocyten, Schollen, Epithelien) vertreten, gegen Ende des Stadiums finden sich Leukocyten und vereinzelte Epithelien.

Schliesslich verschwinden die Epithelien vollkommen und auch die Menge der Leukocyten nimmt erheblich ab. Damit befinden wir uns im Übergang entweder zum Prooestrus oder Dioestrus. Je nachdem erscheinen am folgenden Tage Epithelien (als Zeichen des Prooestrus) oder Schleim (für den Dioestrus kennzeichnend) im Ausstrich.

Bei einem Teil der Tiere kommt es gegen Ende des Oestrus zu einer über die Hornschicht fortschreitenden Abstossung der Schleimhaut, ehe die Leukocyten auftreten. So schliesst sich an den Oestrus für einige Stunden ein Stadium an, in dem im mikroskopischen Bild neben den Schollen grosse, polygonale, kernhaltige Epithelien enthalten sind. Die kurz darauf erfolgende Beimischung von Leukocyten lässt jedoch einwandfrei den Beginn des Metoestrus erkennen.

Während des Leukocytenstadiums bildet der Vaginalsmear zunächst eine teigige, käsige Masse, die mit zunehmender Länge des Metoestrus an Konsistenz verliert und gegen Ende als milchige Flüssigkeit erscheint.

Die folgende Tabelle zeigt durch Vergleich des histologischen Bildes der Vaginalwand mit dem Abstrich des gleichen Stadiums, warum das Scheidensekret die für jedes Stadium charakteristischen Zellen enthalten muss.

<u>Stadium</u>	<u>Vagina</u>	<u>Smear</u>
Dioestrus	Eine Reihe zylindrischer Basalzellen, 1-2 Reihen polygonaler Zellen, 1 (-2) Reihen schleimsezernierender Zylinderzellen, vereinzelte Leukocyten.	<u>Schleim</u> Leukocyten Epithelien
Prooestrus	1 Reihe Basalzellen, darüber: 8 - 10 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Schicht zu verhornen beginnt. Darüber: 1 (-2) Schichten schleimenthaltender aber nicht schleimsezernierender Zellen, die sich abstossen.	Epithelien
Oestrus	1 Reihe Basalzellen 10 - 12 Reihen polygonaler Zellen (geschichtetes Plattenepithel), Abstossung der oberen Reihen verhornter Zellen.	Schollen
Metoestrus	1 Reihe Basalzellen. Die polygonalen Zellen sind von Leukocyten durchsetzt und stossen sich bis zur Basalschicht ab.	<u>Leukocyten</u> Epithelien Schollen

Da während des Genitalzyklus der Nager eine unveränderliche

Folge bestimmter Zelltypen im Vaginalinhalt zu verzeichnen ist, pflegt man die einzelnen Stadien nach dem Zellgehalt des Smears zu benennen, bzw. nach dem für das Stadium charakteristischen Zelltyp:

Prooestrus	=	Epithelstadium
Oestrus	=	Schollenstadium
Metoestrus	=	Leukocytenstadium
Dioestrus	=	Schleimstadium.

Beim Übergang vom Metoestrus zum Prooestrus sondert die Scheide sehr wenig oder überhaupt kein Zellmaterial ab, so dass es unmöglich sein kann, einen Abstrich zu gewinnen. Das ist jener Zeitpunkt, in dem im Ovar ein Follikel anfängt heranzureifen und unter seinem Einfluss das Wachstum der Vaginalschleimhaut unter Zunahme der Wandschichten beginnt. Ebenso findet man häufig geringe Sekretmengen beim Übergang vom Prooestrus zum Oestrus. Die Epithelien sind bereits abgeschilfert, während die Abstossung der Hornmassen noch nicht oder nur in sehr unerheblichem Masse eingesetzt hat.

Da die zyklischen Veränderungen sich nicht mit genauer Zeiteinheit in der ganzen Ausdehnung der Vagina entwickeln, da ferner in den Falten und Buchten der Scheide Sekret aus dem vorangehenden Stadium zurückgeblieben sein kann und beim Abstreichen mit herausgeholt wird, trifft man Übergangsbilder.

Nach CLAUBERG ist die weisse Maus gewöhnlich in ihrem Zyklus schon etwas weiter als nach dem Abstrichbild anzunehmen wäre. Bei seinen Untersuchungen fand er z.B. im histologischen Schnitt die Hornschicht der Vaginalwand bloßliegend, während im Ausstrich des Vaginalsekretes ein reines Epithelstadium anzutreffen war. Deshalb darf nach CLAUBERG nur der Beginn des Schollenstadiums als Brunst bezeichnet werden. Dagegen sind ALLEN, DOISY, LONG und EVANS auf Grund ihrer Beobachtungen der Meinung, dass die Brunst mehrere Stunden anhält und dass eine Ovulation 24 Stunden nach Auftreten der Schollen erfolgt.

Findet während des Oestrus eine Befruchtung statt, entsteht durch Vermischung der Hornmassen mit dem Sperma ein fester Klumpen, der an der Wand der Vagina haftet und sie nach aussen verschliesst. Die physiologische Bedeutung der Schollen liegt also darin, den bei der Kohabitation in der Scheide liegenden bleibenden Anteil des Spermas einzuhüllen und durch Pfropfbildung eine erneute Kohabitation zu verhindern.

Nach Beobachtungen von E. ALLEN ergiesst sich bei der Maus kaum Sekret aus dem Uterus in die Vagina. Zellen der Uterusschleimhaut werden äusserst selten im Vaginalinhalt gefunden, so dass eine Änderung des Ausstrichbildes der Vagina durch eine Beimischung von Uterusinhalt nicht in Betracht gezogen werden muss.

D.- Methodik.

Ältere Autoren (ALLEN, DOISY, LONG, EVANS und PARKES) entnahmen den Tieren mehrmals täglich Sekret, um die einzelnen Phasen des Cyclus genau bestimmen zu können. ASCHHEIM und ZONDECK zeigten, dass tägliche Abstrichkontrollen vollkommen ausreichen, um den Cyclusverlauf zu studieren. Verfasser folgte den Angaben der letzteren. Die Scheidenabstriche wurden in 24stündigen Abständen durchgeführt.

Um den Ablauf der Cyclen jedes einzelnen Tieres genau beobachten zu können, wurde für jede Maus eine Tabelle angefertigt. In diese Tabelle wurden das Datum, Art und Menge der gefundenen Zellen, Stadium und Cyclustag eingetragen. Als Beispiel sei die folgende Tabelle angeführt:

Dat.	Leucocyt.	Epithel.	Schollen	Schleim	Stadium	Cyclustag
10.4.	-	++++	-	-	Prooestrus	
11.4.	-	+++	+	-	Überg.z.Oestrus	
12.4.	-	-	++++	-	Oestrus	1
13.4.	++	+	-	-	Metoestrus	2
14.4.	-	++	-	-	Prooestrus	3
15.4.	-	++++	+	-	Prooestrus (Ende)	4
16.4.	-	++	+++	-	Oestrus (Beginn)	4,5/0,5
17.4.	+	-	++++	-	Oestrus (Ende)	1,5
18.4.	++++	+++	-	-	Metoestrus	2,5
19.4.	-	+++	-	-	Prooestrus	3,5
20.4.	-	+++	+	-	Prooestrus (Ende)	4,5
21.4.	-	+	+++	-	Oestrus (Beginn)	5/0,5
22.4.	+	-	++++	-	Oestrus (Ende)	1,5
23.4.	++++	+++	-	-	Metoestrus	2,5
24.4.	-	-	-	-	Übergang v. Met.i.Prooestr.	3,5
25.4.	-	+++	-	-	Prooestrus	4,5
26.4.	-	++++	++	-	Übergang z. Oestrus	5/0,5
27.4.	+	-	++++	-	Oestrus (Ende)	1,5
28.4.	++++	+++	-	-	Metoestrus	2,5
29.4.	++	+	-	-	Metoestrus	3,5
30.4.	-	++++	++	-	Übergang z. Oestrus	4,5
1.5.	-	+	++++	-	Oestrus	1
2.5.	++	-	++++	-	Oestrus (Ende)	2
3.5.	++	++	-	-	Metoestrus	3
4.5.	+	++	-	-	Metoestrus (Ende)	4
5.5.	-	+	-	-	Prooestrus (Beginn)	5
6.5.	-	++++	+	-	Prooestrus (Ende)	5,5/0,5
7.5.	+	-	++++	-	Oestrus (Ende)	1,5
8.5.	+++	+++	-	-	Metoestrus	2,5
9.5.	+	+	-	-	Metoestrus Ende	3,5
10.5.	-	++++	-	-	Prooestrus	4,5
11.5.	-	++	+++	-	Übergang z. Oestrus	5,0/0,5
12.5.	+	-	++++	-	Oestrus (Ende)	1,5

Die Menge der einzelnen Zellarten wird durch die Zahl der + Zeichen protokolliert. Dies geschieht schätzungsweise ohne Auszählung. Die absolute Zellzahl ist bedeutungslos, wichtig ist die Relation der verschiedenen Zellen zueinander (ASCHHEIM und ZONDECK). Man wird z.B. in 4 + Zeichen für Schollen und einem + Zeichen für Leukocyten einen späten Oestrus erkennen, während 4 + Zeichen für Leukocyten und ein + Zeichen für Schollen den Beginn des Metoestrus anzeigen.

Die folgende Tabelle zeigt die für die einzelnen Stadien typische Zellzusammensetzung:

Stadium	Leukocyten	Epithelien	Schollen	Schleim
Dioestrus	+ +	+	--	+ + + +
Prooestrus	--	+ + + +	--	--
Oestrus	--	--	+ + + +	--
Metoestrus	+ + + +	+ +	(+)	--

Eine Schwierigkeit in der Gewinnung richtiger Bilder liegt darin, dass die Maus auch auf unspezifische Reize mit einer Leucocytose reagiert. Jeder Abstrich kann eine Reizung des Scheidenepithels und damit eine vermehrte Leucocytenwanderung hervorrufen. Auf diese Weise kann das Bild des Prooestrus und Oestrus erheblich verfälscht werden.

Abstrichtechnik.

Das Sekret wird mit einer an der Flamme geglühten und wieder abgekühlten Platinöse aus der Vagina entnommen. Man geht möglichst hoch in die Scheide hinauf. Beim Einführen der Öse sowie beim Herausnehmen darf man nicht den Introitus abstreichen. Dort verhornen unabhängig vom Ovarialzyklus Epithelien und stossen sich ab. Dadurch erhält man Schollen, die nicht durch die ovariellen Vorgänge bedingt sind. Die Abstriche werden in Äther/Alkohol fixiert und mit Methylenblau gefärbt.

Um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tiere natür-

lich gesund und gut genährt sein und gleichbleibenden Umwelteinflüssen ausgesetzt sein. Die untersuchten Tiere waren 8 Wochen alt und hatten ein Gewicht von 30 - 40 g.

E. - Vollkommener Genitalcyclus und oestrischer Cyclus.

Die durch Scheidenabstrich erhaltene Länge des Mäusecyclus wird von den einzelnen Autoren verschieden angegeben:

ALLEN und DOISY fanden einen 4- bis 6-tägigen Cyclus, ASCHHEIM, ZONDECK, JAFFEE bemerkten eine 6- bis 8-tägige Brunstwiederkehr, PARKES erhielt einen Cyclus von 5 Tagen. Ausserdem wurden Cyclen von 9 - 11 Tagen und gelegentlich solche von noch erheblich längerer Dauer beobachtet.

PARKES entdeckte eine Verlängerung des 5-tägigen Cyclus auf 11 Tage, wenn die Tiere durch einen sterilen Bock besprungen wurden: Es fand also eine Verdoppelung der für die unbelegten Tiere gefundenen Cycluslänge statt. Nicht nur der sterile Coitus sondern auch eine Berührung der Zervix mit einem Instrument während der Brunst brachte dasselbe Ergebnis. Denselben Effekt stellten LONG und EVANS für die Ratte fest.

Untersuchungen von CLAUERG und PARKES ergaben, dass die weisse Maus zwei verschiedene Cyclen haben kann:

Es gibt einen auf Schwangerschaft gerichteten "vollkommenen" Genitalcyclus und einen vorzeitig abbrechenden, unvollkommenen "oestrischen" Cyclus.

Wie schon erwähnt, können wir bei den Nagern genau wie bei allen anderen Säugetieren zwei Phasen des Geschlechtscyclus unterscheiden, die durch den Wechsel des Follikelhormons und Corpus luteum-Hormons bedingt sind. Mit dem Zeitpunkt der Ovulation beginnt die zweite Phase.

Der vollständige Genitalcyclus dauert 10 bis 11 Tage. Es kommt zur Reifung der Follikel (3 bis 4 Tage), zum Sprung des grössten Teiles von ihnen und zur anschliessenden Bildung von Corpora lutea (5 Tage für Entwicklung und Blüte). Dieser diphasische, mit der

Corpus luteum Phase endende Cyclus stellt den fruchtbaren Funktionsvorgang dar, der sich bei den Laboratoriumsnagetiern nur nach Kopulation oder auch mechanischer Reizung der Zervix ausbildet.

Ein 4 bis 5-tägiger Cyclus bedeutet den Ablauf regelmässiger Follikelatresien im Ovarium. Es kommt nach Ausbildung der Proliferationsphase nicht zur Ovulation, sondern auf der Höhe der Follikelreife zur Atresie, mithin nicht zur Ablösung durch eine Corpus-luteum-Phase. Somit läuft ein unfruchtbarer, monophasischer Cyclus ab. Es handelt sich also um einen diskontinuierlichen Cyclusverlauf, d.h. der Cyclus bricht am Ende der ersten Phase ab, um dann wieder von einer neuen, vollkommen gleichartigen Phase abgelöst zu werden. Wir kennen normalerweise bei den gefangen gehaltenen, vom Bock isolierten Nagern nur die oestrischen, unvollkommenen Genitalcyclen.

TIETZE hält den monophasischen Cyclus der Nager für eine pathologische Erscheinung. Seiner Meinung nach lebten die der Untersuchung dienenden Tiere unter unnatürlichen Bedingungen. Gefangenschaft, einseitige Ernährung, Fernhaltung des Bockes während der Brunst bedeuteten einen unphysiologischen Eingriff, auf den die Tiere mit Abbruch des Cyclus reagieren.

Verfasser möchte sich der Ansicht der Autoren (ALLEN, PARKES, LONG, EVANS, BOMSKOV) anschliessen, die im oestrischen Cyclus der Laboratoriumsnagetiere einen physiologischen Vorgang sehen. Sie rechneten die weisse Maus zu jener Gruppe von Tieren, die nicht spontan ovulieren und nur durch den Reiz des Coitus ein Corpus luteum ausbilden.

Aus dem Scheidenabstrich im Metoestrus lässt sich kein Rückschluss auf den Zustand im Ovar ziehen. Das Corpus luteum ist ohne Wirkung auf die Wandveränderungen der Scheide. Es bewirkt sehr wohl Veränderungen am gesamten Genitalschlauch, diese manifestieren sich jedoch nicht in Änderungen des Abstrichbildes während des Metoestrus gegenüber dem bei Follikelatresie. Es kommt lediglich zu einer Verlängerung des Metoestrus bzw. zum Erscheinen eines kurzfristigen Dioestrus.

F. - Cycluslänge.

Will man die Länge des Cyclus feststellen, rechnet man am zweckmässigsten vom Tage des Auftretens eines reinen Schollenstadiums in der Vagina bis zum nächsten Erscheinen eines reinen Schollenstadiums. Dieses den Genitalcyclus der Nagetiere anzeigende markanteste äussere Zeichen bezeichnet also nicht den Cyclusabbruch, sondern im Gegensatz zur Menstruation den Höhepunkt des Cyclus, seine Mitte.

Die Länge des Genitalcyclus der weissen Maus schwankt ausserordentlich auch bei gleichbleibenden Lebensbedingungen für die einzelnen Tiere. In den eigenen Untersuchungen betrug die kürzeste Zeitspanne zwischen zwei Funktionsperioden 3 Tage, die längste 19 Tage. Die Cycluslängen verteilen sich aber keineswegs gleichmässig auf die dazwischenliegenden Tage, sondern wir sehen eine auffallende Häufung der Brunstwiederkehr bzw. des Schollenstadiums nach 5 bis 6 Tagen, siehe anschliessende Tabelle:

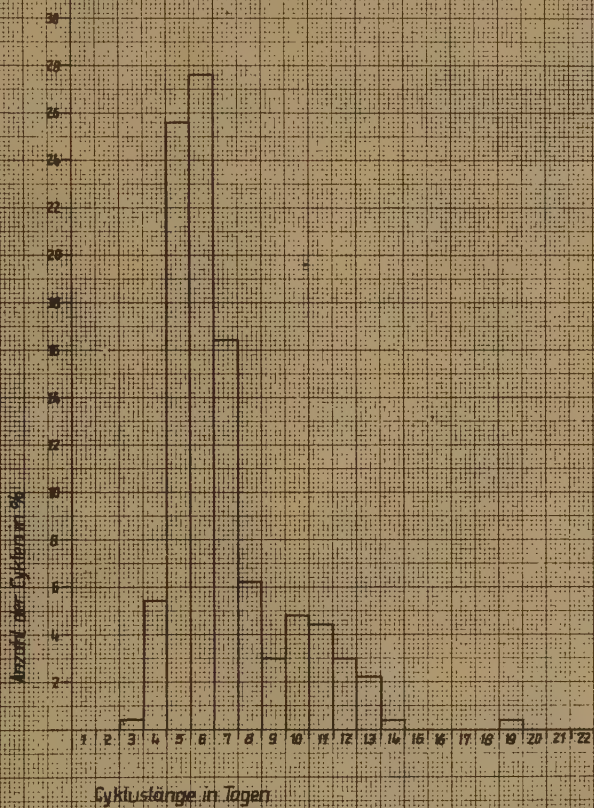
Cyclusanzahl	Cycluslänge	Prozente
1 Cyclus	3 Tage	0,4
12 Cyclen	4 "	5,4
58 "	5 "	25,5
62 "	6 "	27,5
38 "	7 "	16,4
14 "	8 "	6,2
7 "	9 "	3,1
11 "	10 "	4,8
10 "	11 "	4,4
7 "	12 "	3,1
5 "	13 "	2,2
1 Cyclus	14 "	0,4
1 "	19 "	0,4

227 Cyclen

Von 227 verfolgten Genitalcyclen konnte bei 120 Cyclen, also in 53% eine 5- bis 6-tägige Wiederkehr des Schollenstadiums beobachtet werden.

Diese Ergebnisse wurden von 28 Mäusen - 2 der 30 Versuchstiere mussten ausscheiden, da ihre Ausstrichbilder denen von Kastraten glichen - während 7-wöchiger Beobachtung gewonnen und von 10 unbestrahlten Tieren, die während der anschliessenden 6 Wochen neben den bestrahlten als Kontrollen weiterliefen.

In der folgenden Zeichnung sind die Cyclusanzahl und die Cycluslänge gegenübergestellt:



Die Spitze liegt deutlich bei einer Dauer von 5 bis 6 Tagen, welche die für die weisse Maus normale Länge einer Funktionsperiode angibt.

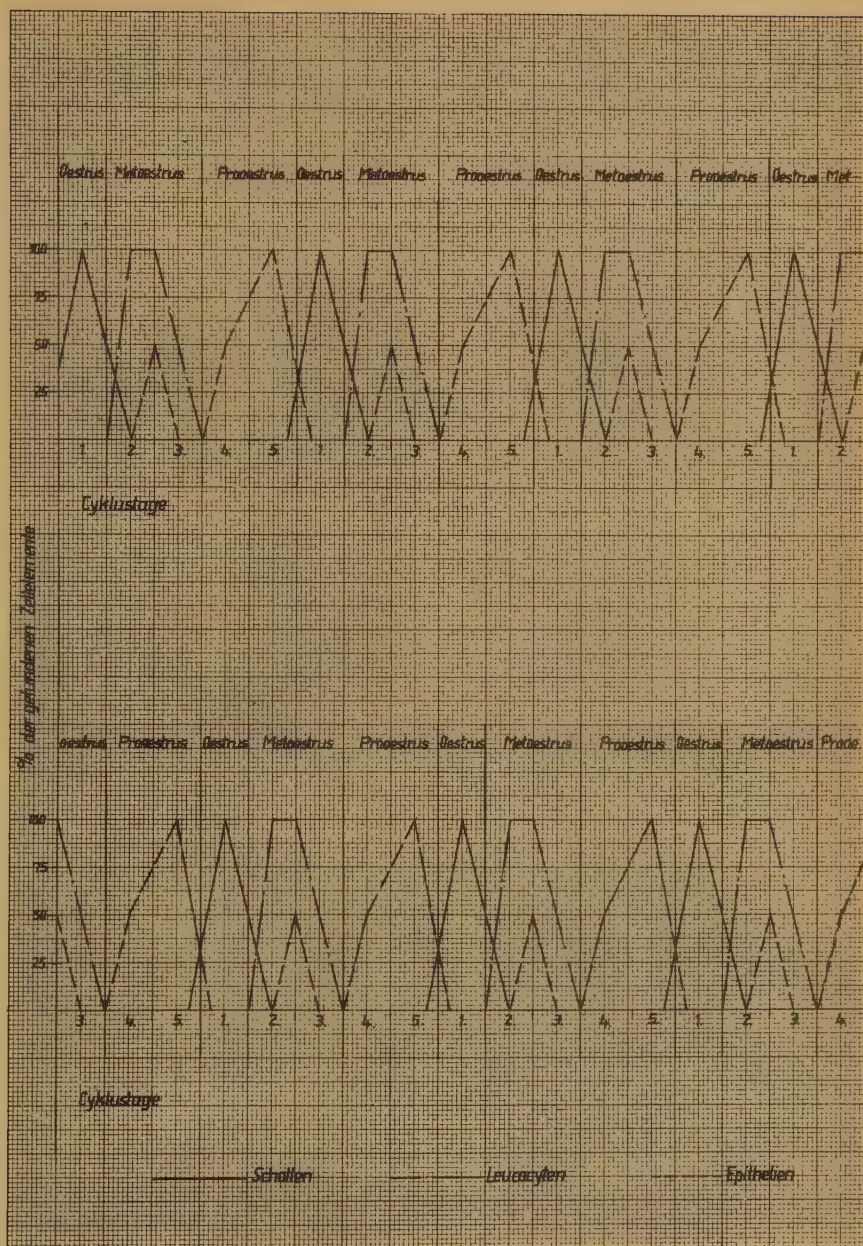
Eine 24-stündige Abweichung von diesem Wert nach unten ist als im Bereich des Physiologischen liegend anzusehen. Die viertägigen Cyclen müssen den 5- und 6-tägigen als normal hinzuaddiert werden, da sie gleich vollwertigen Funktionsperioden die 3 Stadien in ordnungsgemässer Folge aufweisen, wenn auch die einzelnen Phasen etwas schneller als normalerweise durchlaufen werden. Folglich ergibt sich als Normalwert für den Ablauf eines Genitalcyclus bei der weissen Maus die Zeitspanne von 4 bis 6 Tagen.

Bei 227 Cyclen fand sich in 132 Fällen, also zu 58%, eine 4- bis 6-tägige Brunstwiederkehr. Bei 52 Cyclen, gleich 23%, war eine Verlängerung bis zu 8 Tagen zu beobachten, während 42 Cyclen (19%) eine pathologische Länge von 9 bis 19 Tagen aufwiesen.

Der Prooestrus dauert gewöhnlich 1 bis 2 Tage, der Oestrus 1 bis 2 Tage und der Metoestrus 2 Tage. In einigen Fällen war das Sekret am zweiten Tag des Abbaustadiums so spärlich, dass der Eindruck eines eintägigen Leukocytenstadiums mit anschliessendem 24-stündigen Intervall entstand.

Trägt man durch Verfolgung der Vaginalerscheinungen für mehrere Brunstperioden die festgestellten Stadien in ein Koordinatensystem ein, so erhält man normalerweise ein gleichmässiges, immer wiederkehrendes Bild.

Siehe folgende Seite!



Epithel- und Leukocytenstadium zeigen nur geringe Schwankungen, dagegen kann das Schollenstadium viele Tage anhalten. Häufig ist auch ein mehrtägiges Fehlen der zyklischen Veränderungen der Vagina und Beginn einer neuen Funktionsperiode erst nach einigen Tagen. In beiden Fällen handelt es sich um Abnormitäten, bedingt durch Störungen der Ovarialtätigkeit bei sonst völlig gesunden Tieren.

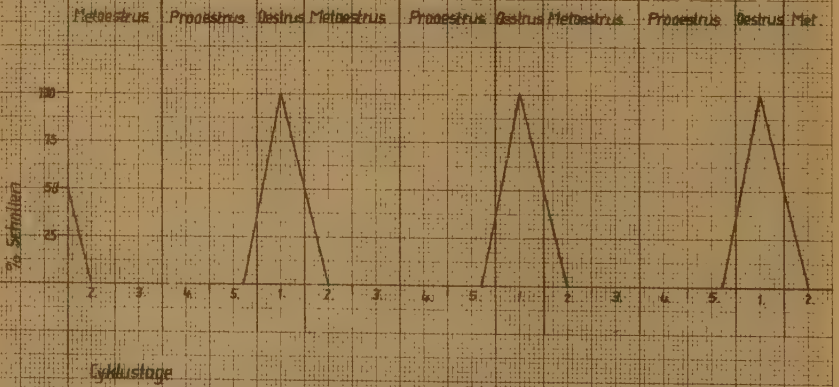
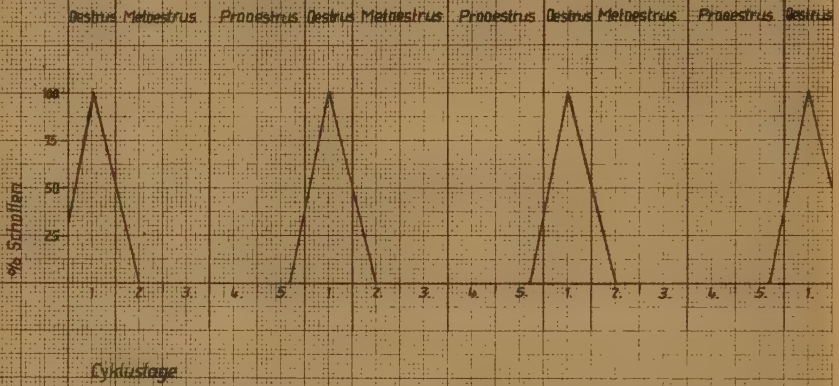
G. - Cyclusstörungen.

Eine Verlängerung der Brunst kann durch verschiedene, auch äussere Faktoren ausgelöst werden, z.B. plötzliche Änderung der Lebensgewohnheiten, Isolierung der Tiere in Einzelkäfigen, Schreck und Aufregungen, die eine Verzögerung des Follikelsprunges bzw. der Follikelatresie und damit eine Persistenz des sprungfertigen Follikels bedingen. In jedem Falle ist die Verlängerung der Brunst Ausdruck einer ovariellen Schwäche, die in schwereren Fällen zur Wucherung des Follikels und zur Ausbildung einer persistierenden Follikelcyste führt. Kennzeichnend ist eine polyfollikuline Hormonausschüttung, unter deren Wirkung sich eine Hyperplasie der Schleimhaut des Genitalschlauches entwickelt, die im Vaginalausstrich in einem ununterbrochenen reinen Schollenstadium erkennbar wird. Die pathologische Dauerbrunst ist ein bei den Laboratoriumsnagetieren nicht seltenes Ereignis; sie ist eine Möglichkeit innerhalb der Erscheinungsbilder der Ovarialinsuffizienz.

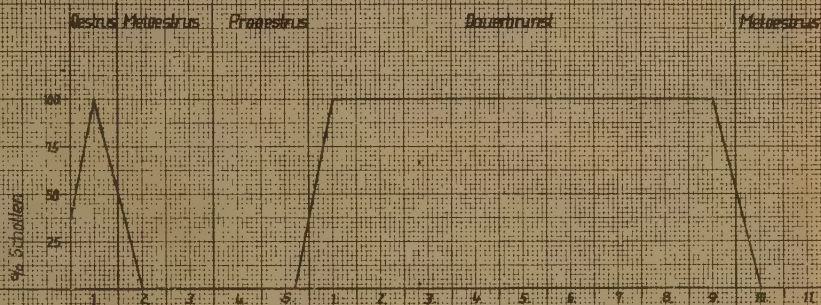
Eine weitere Möglichkeit ist das Fehlen eines regelmässigen Zyklus. An eine Brunstperiode schliesst sich ein längeres dioestrisches Intervall an, das nach Meinung verschiedener Autoren durch einen vorzeitigen Untergang der wachsenden bzw. frühreifen Follikel hervorgerufen wird. Der Cyclus bricht weit vor der Follikelreife ab, es reihen sich mehrere derartige kurze Cyclen aneinander, und nur gelegentlich reift ein Follikel so weit aus, dass es zu Brunsterscheinungen kommt. Natürlich kann sich auch in einem lang anhaltenden Dioestrus eine völlige Funktionsruhe der Ovarien ausdrücken.

Die folgenden Kurven machen die eben erwähnten Cyclusstörungen deutlich. Epithelien und Leukocyten wurden der Übersichtlichkeit halber fortgelassen und nur die Schollen in das Koordinatensystem eingetragen.

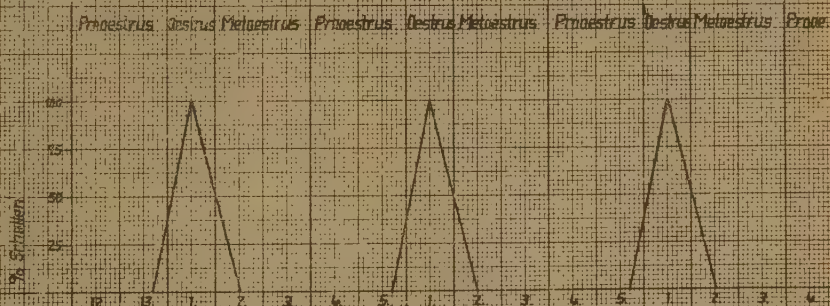
Diese Kurve zeigt den normalen, ungestörten
Ablauf mehrerer Cychen:



In der folgenden Kurve finden wir mehrtagige Vollbrunst, die von einigen normalen Venitacyklen abgelöst wird.

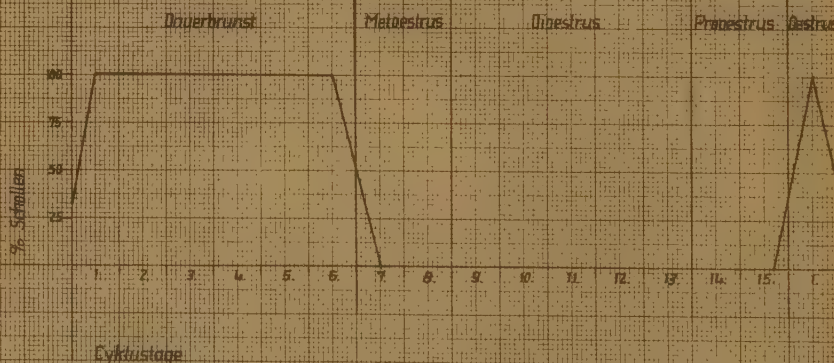
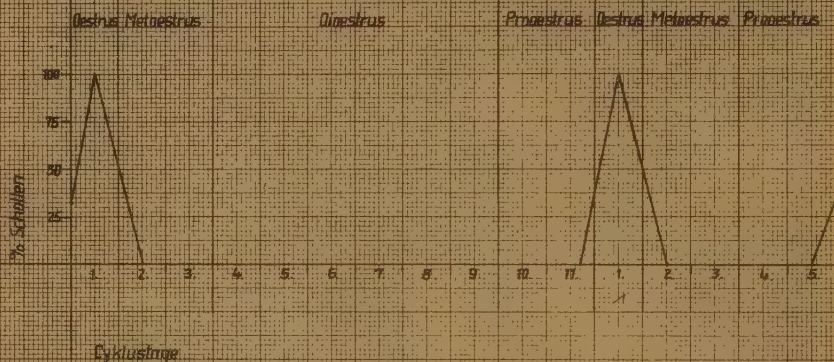


Cyklustage



Cyklustage

Die letzte Kurve stellt lange, brustfreie Perioden dar, in die von Zeit zu Zeit ein normaler Cyclus bzw. eine Dauerbrust eingestreut ist. Es handelt sich hier um ein Tier mit einem vollkommen unregelmässigen Cyclusverhalten bzw. mit einer erheblichen Ovarialinsuffizienz.



H. - Anzahl der gestörten Cyclen.

Bei den 227 beobachteten Cyclen fanden sich zu 42% verlängerte Funktionsperioden. Davon waren 32% durch eine mehr oder minder starke Verlängerung des Oestrus bedingt. In 8% konnten dioestriscie Pausen vermerkt werden. In 2% zeigte sich eine eintägige Verlängerung des Prooestrus oder Metoestrus. Jene letzten 2% sind nicht als Folge einer gestörten Ovarialtätigkeit aufzufassen. Sie sind bedeutungslos und können vernachlässigt werden.

Bei Betrachtung der Cyclen hinsichtlich ihrer Brunstdauer zeigte sich in 68% ein normales Schollenstadium, bei 24% eine leichte Verlängerung bis zu 4 Tagen und in 8% eine Dauerbrunst, die bis zu 13 Tagen anhielt.

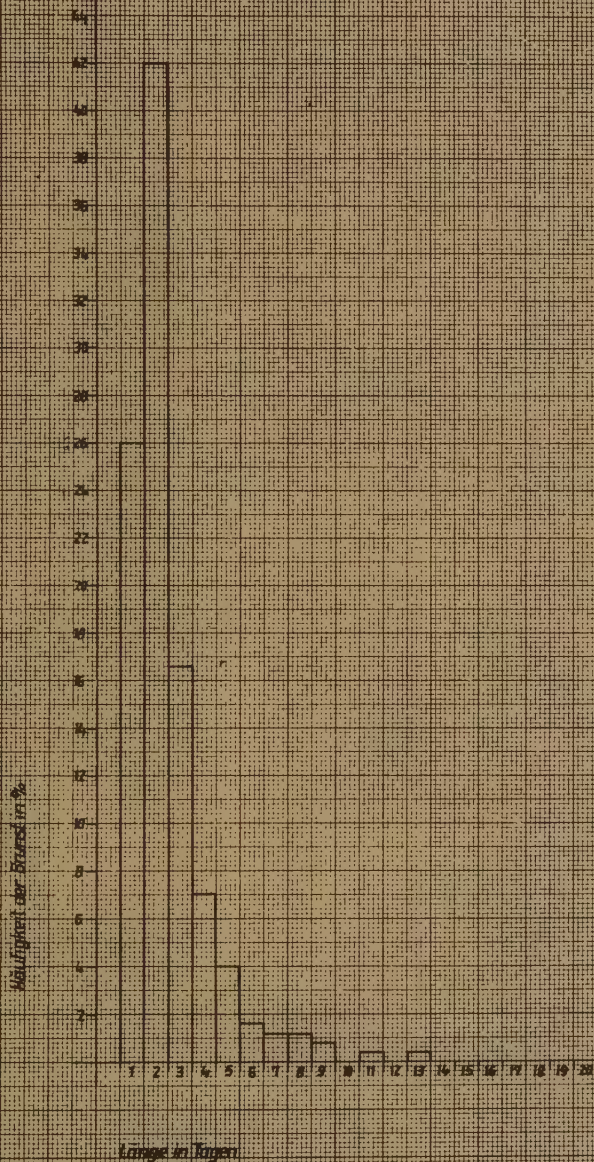
Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Brunstlängen der 227 Cyclen und 5 weiterer Brunststadien, die bei 5 Tieren gegen Ende der Beobachtungszeit bestanden. Wegen Beendigung der Untersuchungen konnte in diesen 5 Fällen der vollständige Cyclus nicht verfolgt werden.

Brunsthäufigkeit	Brunstlänge	Prozente
61	1 Tag	26,2
98	2 Tage	42
39	3 "	16,7
16	4 "	6,9
5	5 "	2,1
4	6 "	1,7
3	7 "	1,3
3	8 "	1,3
2	9 "	0,9
1	11 "	0,4
1	13 "	0,4

Jene 8% mit einer über viele Tage sich erstreckenden Dauer-

brunst sind als Follikelpersistenzen mit Wucherung des Follikels und Ausbildung einer Follikelcyste aufzufassen.

In der anschliessenden Zeichnung sind die Brunstlängen graphisch dargestellt. Es ist ein steiler Anstieg, der seinen Höhepunkt bei 2 Tagen erreicht, und ein mässig steiler Abfall, der in Richtung der langen Cyclen sehr flach wird, deutlich erkennbar.



Teil II

Verhalten der Tiere nach Bestrahlung.

a) Kontrolltiere.

Nach sechswöchiger Beobachtung der Tiere und Gewinnung der oben angeführten Ergebnisse erfolgte eine Teilung der Mäuse in 3 Gruppen zu je 10. Dabei wurde die Funktionstüchtigkeit ihrer Ovarien in Betracht gezogen und in jede Gruppe dieselbe Anzahl Mäuse mit völlig regelmässigen, ungestörten Cyclen und gleich viel Tiere mit gelegentlichen Brunstverlängerungen und dioestrischen Intervallen gewählt. Eine Gruppe lief als Kontrollgruppe unbestrahlt weiter, die zweite erhielt eine einmalige Ganzkörperbestrahlung von 100 r und die dritte eine solche von 200 r. Die Tiere wurden nun wieder einer sechswöchigen, täglichen Abstrichkontrolle unterzogen und auf das Verhalten ihres Genitalcyclus hin beobachtet.

Bei den Kontrolltieren war keine wesentliche Änderung gegenüber den Voruntersuchungen zu bemerken. Es wurden 52 Cyclen verfolgt. Der prozentuale Anteil der normalen war etwa gleich dem oben angegebenen Wert, lediglich in einer geringen Zunahme der dioestrischen Intervalle mit 11,5% - gegenüber 8% bei den Voruntersuchungen - war eine leichte Abweichung von den vorher erwähnten Ergebnissen festzustellen.

Auch der Anteil des normalen Schollenstadiums (64,5%), der leicht verlängerten Brunst (von 29%) und Dauerbrunst (6,5%) stimmte mit den vorher bei allen Tieren gefundenen Verhältnissen in etwa überein.

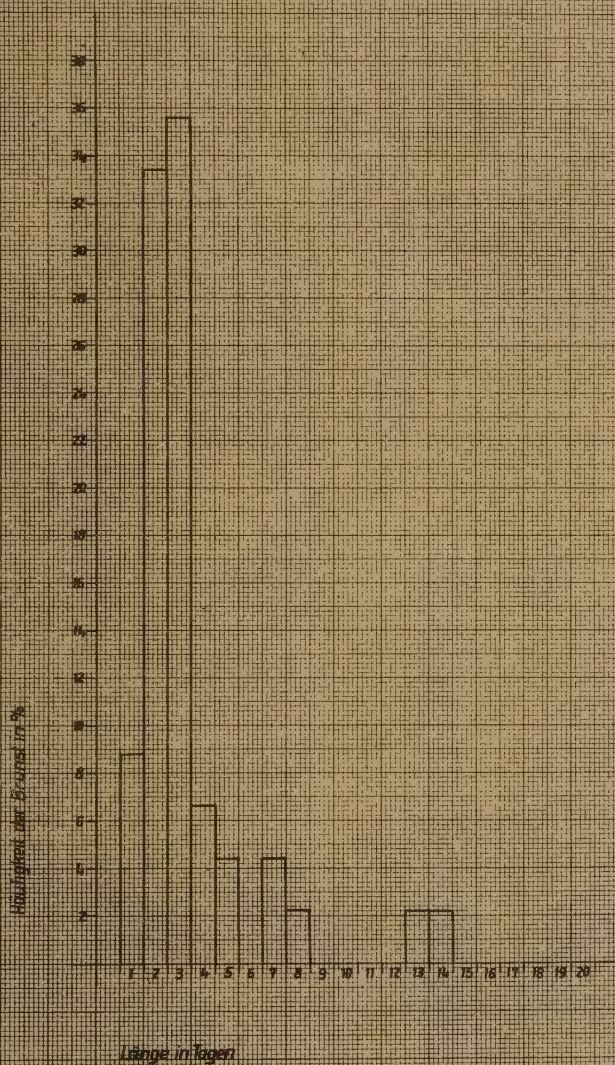
b) Nach Bestrahlung mit 100 r.

Ganz anders war das Verhalten der bestrahlten Tiere. Sie zeigten eine erhebliche Zunahme der verlängerten Cyclen. Nach einer

Bestrahlung mit 100 r wurden nur noch in 40% normale Funktionsperioden beobachtet; 60% der Cyclen zeigten eine Verlängerung, die besonders zu Lasten des persistierenden Schollenstadiums ging, wenn auch der prozentuale Anteil der dioestriscen Pausen mit 17% nicht unerheblich angestiegen war.

Eine normale Brunstdauer war nur noch in 35,5% feststellbar (64,5% bei den Voruntersuchungen). Die leicht verlängerte Brunst erfuhr eine starke Zunahme - 51% gegenüber 28% bei den unbestrahlten Tieren - und auch der Anstieg der Dauerbrunst auf 13,5% war nicht unbeträchtlich (6,5% bei den Kontrolltieren).

Die folgende Zeichnung bringt die Oestruslängen der einer Strahlung von 100 r ausgesetzten Tiere zur Darstellung. Eine Verschiebung der Spitze nach rechts, verglichen mit dem oben angeführten Diagramm der unbestrahlten Tiere, und eine Höhenzunahme der Säulen rechts von der Spitze sind deutlich zu erkennen.

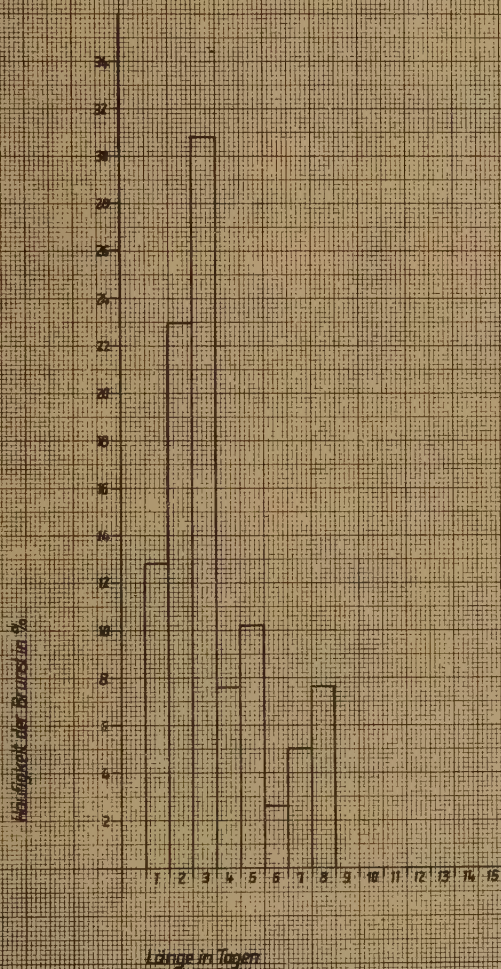


c) Nach Bestrahlung mit 200 r.

Bei den mit 200 r bestrahlten Mäusen war der Anteil der normalen Cyclen mit 43% etwa gleich der Anzahl der normalen Funktionsperioden, die bei den einer Strahlung von 100 r ausgesetzten Tieren festgestellt wurde. Jedoch kam es innerhalb der verlängerten Cyclen zu einer erheblichen Verschiebung des Verhältnisses: Dioestriscie Intervalle zu Follikelpersistenz. Bei den mit 100 r bestrahlten Mäusen war in 17% eine Verlängerung des Dioestrus beobachtet worden, während bei den mit 200 r bestrahlten Mäusen nur in 7% der Fälle dioestriscie Pausen für eine Verlängerung des Cyclus verantwortlich waren (8% bei den Voruntersuchungen). Die Zahl der über längere Zeit persistierenden Follikel stieg auf 26%, also das Doppelte derjenigen nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 100 r und das Vierfache der bei den unbestrahlten Tieren aufgefundenen Anzahl. Es zeigte sich also eine erhebliche Abnahme der dioestriscie Intervalle zugunsten einer beträchtlichen Zunahme der Dauerbrunst.

Nur zu 31% konnte eine normale Brunstzeit beobachtet werden. Der Wert für leicht verlängerten Oestrus ging ein wenig zurück (auf 44% gegenüber 51% bei 100 r Bestrahlung).

Bei Betrachtung des anschliessenden Diagramms fällt gegenüber der vorigen Zeichnung die geringere Höhe der Säulen für 2- und 3-tägige Brunst sowie eine Grössenzunahme der weiter rechts befindlichen Säulen, die die längeren Brunstzeiten repräsentieren, auf.



Von Bedeutung ist noch die Tatsache, dass die eben angegebenen Cyclusabweichungen nur bei 8 Tieren der mit 200 r bestrahlten Zehnergruppe beobachtet wurden. Diese hatten vor der Bestrahlung keinerlei Cyclusstörungen aufgewiesen. Zwei weitere Tiere dieser Gruppe, die als einzige vor der Bestrahlung mit gelegentlicher Dauerbrunst und dioestrischen Intervallen eine gewisse Ovarialinsuffizienz bezeugt hatten, antworteten auf die Ganzkörperbestrahlung mit einem völligen Darniederliegen des vaginalen Cyclus. Während der 6-wöchigen Beobachtungszeit nach der Strahleneinwirkung zeigte ihr Vaginalausstrich ständig das Bild des Dioestrus, wie es auch beim Kastraten gefunden wird.

Bei den untersuchten Mäusen rief also die Ganzkörperbestrahlung mit 200 r bei Tieren mit normaler Eierstocktätigkeit Erscheinungen der ovariellen Insuffizienz hervor. Bei denen, die schon von Haus aus über eine ovarielle Schwäche verfügten, wirkte sie im Sinne einer Kastration.

G e g e n ü b e r s t e l l u n g d e r E r g e b n i s s e .

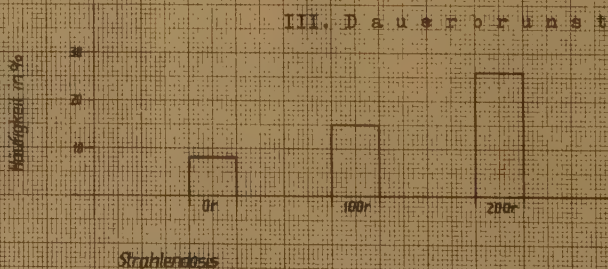
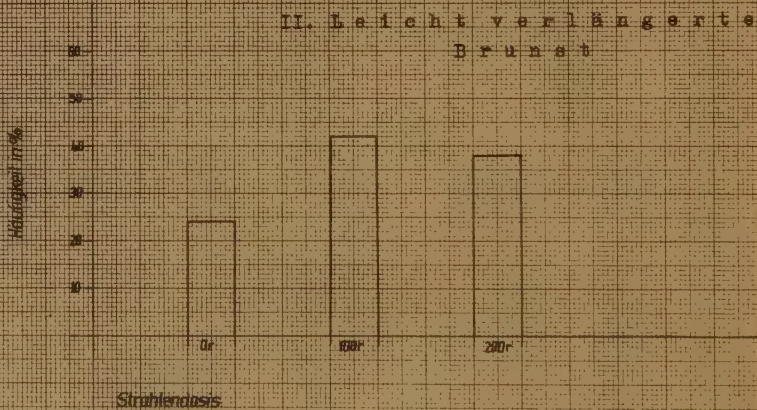
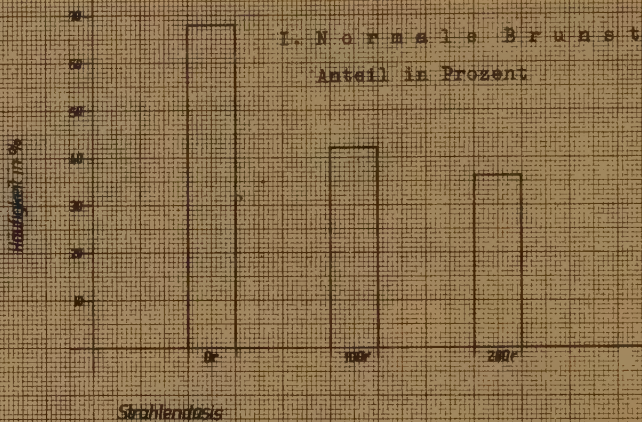
Die folgenden Zeichnungen demonstrieren die beobachtete Abhängigkeit des normalen bzw. gestörten Oestrus von der Strahlendosis. Auf der Ordinate ist jeweils der prozentuale Anteil der normalen bzw. verlängerten Brunst aufgetragen, auf der Abszisse die Dosis der verabfolgten Röntgenbestrahlung.

Die Säulen der ersten Zeichnung repräsentieren die normale Brunstdauer. Bei fehlender Röntgenbestrahlung ist der prozentuale Anteil der normalen Brunst am grössten (1.Säule), nimmt nach einer Bestrahlung von 100 r erheblich ab (2. Säule) und sinkt weiter nach einer Bestrahlung von 200 r (3. Säule).

Die zweite Zeichnung erläutert die Verhältnisse der leicht verlängerten Brunst. Die Anzahl des leicht verlängerten Oestrus

ist bei unbestrahlten Tieren am geringsten (1.Säule), wächst nach einer Bestrahlung von 100 r erheblich an (2.Säule), um nach einer Dosis von 200 r wieder ein wenig abzufallen.

Auf der dritten Zeichnung ist die Dauerbrunst dargestellt. Man erkennt eine deutliche Höhenzunahme der Säulen nach rechts in Abhängigkeit von der zugeführten Strahlendosis.



Diskussion der Ergebnisse

Die angeführten Untersuchungen über die Wirkungen kurzfristiger, subletaler Ganzkörperbestrahlungen auf den Genitalcyklus der weissen Maus ergaben deutliche Veränderungen des Cyklus im Sinne einer Verlängerung des Östrus bzw. Ausbildung einer Dauerbrunst. Es war eine auffallende Zunahme der Brunstverlängerung in Abhängigkeit von der Höhe der zugeführten Strahlendosis festzustellen.

Bei 30 drei Monate alten Tieren wurden innerhalb mehrerer Wochen 227 Cyklen verfolgt.
Davon hatten

- 64,5 % der Cyklen eine normale Brunst
- 28 % der Cyklen eine leicht verlängerte Brunst
- 7,5 % der Cyklen eine Dauerbrunst

Nach Unterteilung der Tiere in 3 Gruppen
(1. Gruppe: Bestrahlung mit 100r,
2. Gruppe: Bestrahlung mit 200r,
die 3. Gruppe blieb als Kontrollgruppe
unbestrahlt)

verhielten sich die Tiere wie folgt:

Die Kontrolltiere zeigten das gleiche Ergebnis wie es bei den Voruntersuchungen von allen Tieren gewonnen wurde.

Die mit 100 r bestrahlten Tiere hatten nur noch zu 40 % normale Brunstperioden und zeigten eine Verdoppelung des Wertes für Dauerbrunst.

Nach einer Bestrahlung mit 200 r betrug die Dauerbrunst 28 %, also das Vierfache der bei den Kontrolltieren gefundenen Anzahl für Follikelpersistenz.

Normale Brunstzeiten fanden sich in 31 % der Fälle.

Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse muss ein schädigender Einfluss der einmaligen Ganzkörperbestrahlung auf die Ovarialtätigkeit angenommen werden. Ob es sich dabei um eine direkte Schädigung der Eierstücke durch die Röntgenstrahlen handelt oder ob die Ovarialinsuffizienz

als Folge schädigender Wirkung auf andere innersekretorische Organe anzusehen ist, lässt sich an Hand der hier verwendeten Methode nicht aussagen.

Die durchgeführten Versuche machen lediglich eine durch Röntgenganzbestrahlung verursachte Störung im hormonellen System wahrscheinlich, die sich in Erscheinungen der Ovarialinsuffizienz äussert.

Analoge Ergebnisse fanden v.Schubert, Parkes, Geller, wenn auch die angegebenen Autoren mit erheblich höheren Dosen arbeiteten.

Untersuchungen über die Wirkungen subletaler Ganzkörperbestrahlungen auf den Genitalcyklus weisser Mäuse wurden in grösserem Umfange von Trautmann durchgeführt. Abweichend von den Befunden der Verfasserin stellte Trautmann keine deutliche Beeinflussung ovarieller Funktionen nach einer einmaligen, kurzzeitigen Ganzkörperbestrahlung von 200 r fest. Eine Zunahme der Brunstverlängerungen und Dauerbrunsten nach Applikation der angegebenen Strahlendosis war nicht signifikant.

Offensichtlich wurden bei den gleichlaufenden Versuchen unterschiedliche Ergebnisse gewonnen. Diese Abweichungen können dadurch bedingt sein, dass die einzelnen Tierstämme der gleichen Art verschieden auf ionisierende Strahlen reagieren. Ausserdem spielen eine ganze Reihe exogener und endogener Faktoren - die Jahreszeit, in der untersucht wurde, das Alter, der Ernährungszustand und die Unterbringung der Tiere u.a.m. - eine nicht zu unterschätzende Rolle (Stieve).

Schliesslich muss noch auf die beim Abstreichen sich ergebenden technischen Schwierigkeiten und die bei der Auswertung der Scheidenabstriche auftretenden Fehlermöglichkeiten hingewiesen werden. Leider ist es auf Grund der erwähnten Schwierigkeiten noch nicht möglich, eine endgültige Aussage über die Wirkungen einmaliger, kurzfristiger, subletaler Ganzkörperbestrahlungen auf die Ovarialtätigkeit zu machen.

Ebenso konnten die von der Verfasserin durchgeführten Untersuchungen nicht die Frage nach der erlaubten, für die Ovarialtätigkeit ohne Schädigung verlaufenden Strahlendosis klären helfen.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

=====

Die Art und Zellzusammensetzung des Vaginalsmears gibt den Funktionsstand des Ovariums an. Tägliche Abstrichkontrolle erlaubt eine Aussage über Cykluslänge und Brunststörungen.

Cyklusverlängerungen, die sich in einer verlängerten Brunst oder in eingeschobenen Ruhestadien äussern, sind Ausdruck einer ovariellen Schwäche.

30 drei Monate alte Tiere wurden mehrere Wochen beobachtet. Nach Bestrahlung einer Zehnergruppe mit 100 r und einer zweiten Gruppe mit 200 r war eine starke Zunahme der verlängerten Cyklen festzustellen, bedingt durch eine Häufung der Dauerbrunst. Die Kontrolltiere wiesen keine Veränderungen gegenüber den Voruntersuchungen auf.

Die erhaltenen Ergebnisse deuten auf eine durch die Ganzkörperbestrahlung hervorgerufene Schädigung im hormonellen System hin, die sich in Erscheinungen ovarieller Untüchtigkeit äussert.

Literaturnachweis

- Allen, E.: The hormone of the ovarian follicle; its localisation and action in test animals, and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary. *Americ. J. Anat.* 30, P. 133-168 (1925)
- Allen, E.: The oestrus cycle in the mouse. *Americ. J. Anat.* 30, P. 297-348 (1922)
- Allen, J.G., Savage, L.J. etc: Clotting time changes after total-body x irradiation. *A N L* - 4474, P. 19-23
- Allen, Doisy, *American Journal of Anatomie* 34, P. 133 (1924/25)
Journal of American medical Association 81, P. 819 (1923)
85, P. 399 (1925)
- Bomskov: *Methodik der Hormonforschung*. IV. Der Genitalzyklus der weiblichen Individuen. Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1939, S. 22-35
- Bourg, R.: Comparison of the cytology of the vaginal epithelium in rats and women. *Acta endocrinol. (Copenhagen)* 11, P. 21-32 (1952)
- Büchmann, P.: Über den normalen Genitalzyklus des Meerschweinchens und seine Anomalien. (Inaugural-Dissertation), Kiel 1936
- Clauberg, C.: Genitalzyklus und Schwangerschaft bei der weissen Maus. Dauer des Genitalzyklus. *Archiv für Gynäkologie* 147 S. 549-596 (1931)
- Cronkite, E.P. a. Brecher, G.: Effects of whole body irradiation. *Annual Rev. Med.*, Stanford 3, S.193 (1952)
- Cronkite, E.P., Sipe, C.R., etc: Increased tolerance of mice to lethal x - Radiation as a result of previous sublethal exposure. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, N.Y. 73, P. 184-186 (1950)
- Dyroff, R.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Nachkommenschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* 24, S.288-312 (1927)
- Ellinger, F., Barnett, J.: Further studies on the influence of dose fractionation on the lethal x-ray effect produced by total body irradiation in mice. *Radiology*, N.Y. 54, P. 90-92 (1950)

Ellinger, F., Morgan, J.E., Chambers, F.: The use of small laboratory animals in medical radiation biology. Part II. Correlation of physical factors with the biological effect produced in total body irradiation. U.Jr.N P-4076, P.26 (1952)

Ellis, F.: The genetic effects of non-sterilising doses of penetrating radiation. British J. Radiol. 21, P. 1-4 (1948)

Evans, R.D.: Quantitative inferences concerning the genetic effects of radiation. Brit. J. Radiol. 23, P. 175-183 (1950)

Flaskamp, W.: Zur Frage der Schädigung der Nachkommenschaft durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 24, S. 282-287 (1927)

Gauss, C.J.: Die Unfruchtbarmachung durch Bestrahlung. Strahlentherapie 66, S. 545-560 (1939)

Geller, F.Ch.: Über die Wirkung schwacher Eierstocksbestrahlung auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen. Strahlentherapie 19, S. 22-61 (1925)

Geller, F.Ch.: Der Brunstzyklus der weissen Maus nach Sterilisationsbestrahlung nebst allgemeinen Betrachtungen über den Brunstzyklus überhaupt. Arch. f. Gyn. 437, S. 977-978 (1929)

Giesecking, R.: Die zyklischen Veränderungen in der Vaginalschleimhaut des Goldhamsters. Klin. Woch. S. 552 (1950)

Glückmann, A.: The effects of radiation on reproductive organs. Brit. J. Radiol. 1, P. 101-109 (1947)

Haley, T.J., Harris, D.N.: The response of the guinea pig to 200 r acute whole body x - irradiation. A B C N-357 P. 10 (1949). Science (Lancaster) 111, P. 88-90 (1950)

Hertwig, P.: Sterilitätserscheinungen bei röntgenbestrahlten Mäusen. Zschr. indukt. Abstamm.- Vererb.-Lehre 70, S. 517-523 (1935)

Jaffée, : Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Springer Verlag 1931

Krupski, A.J., Eisenberg, M.F.: Über den Einfluss schwacher Röntgenbestrahlung der Ovarien auf die Nachkommenschaft bei weissen Mäusen. Strahlentherapie 30, S. 527-542 (1928)

Lange, F.: Ermittlungen über die Grundlagen einer Verwertbarkeit der Brunstreaktion der Maus zur biologischen Wertbestimmung des Zyklushormons. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 51, S. 284-328 (1926)

Long, Evans : The oestrus cyclus in the rat. Mem. Univ. Calif. 6 (1922)

Marshall, F.H., Bowden, F.P.: The further effects of irradiation on the oestrus cycle of the ferret. J. Exper. Biol. 13, S. 383-386 (1936)

Muller, H.J.: The manner of dependence of the permissible dose of radiation on the amount of genetic damage.

Acta radiol. (Stockholm) 41, P. 5-20 (1954)

Papanicolaou, Stockard, American Journal of Physiology 92, S. 574 (1930)

Parkes, A.S.: On the occurrence of the oestrus cycle after x-ray sterilisation. Part I : Irradiation of mice three weeks old. Proc. Roy. Soc. London, Serie B 100, P. 172-197 (1926)

Parkes, A.S.: The length of the oestrus cycle in the unmated normal mouse. Records of one thousand cycles. Brit. J. Exper. Biol. 5, P. 371-377 (1928)

Parkes, A.S.: Observation of the oestrus cycle of the albino mouse. Proc. Roy. Soc. London, Serie B 100, P. 151-170 (1926)

v. Schubert, E.: Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Oestrus der weissen Maus. Ergänzung zu dem Vortrage von B. Zondek. Klin. Woch. 6 (1927)

Tietze, K.: Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in vergleichend pathologischer, experimenteller und genetischer Beziehung. Zschr. f. Geb. u. Gyn. 108, H. 1, S. 79-119 (1934)

Tietze, K.: Vergleichende Biologie und Pathologie der Sexualzyklen. Zentralbl. f. Gyn. 57. Jg., 48, S. 2834-2843 (1933)

Tietze, K.: Vergleichende Studien zur Ovarialfunktion an Meer-schweinchen und Katzen. Arch. f. Gyn. 167, S. 253-274 (1938)

Witschi, E., Pfeiffer, C.A.: The hormonal control of oestrous, ovulation and mating in the female rat. Anat. Rec. 64, P. 85-99 (1935/36)

Zondek, B., Aschheim, S.: Der Scheidenzyklus der weissen Maus als Testobjekt zum Nachweis des Ovarialhormons. Klin. Woch. 5, S. 979-985 (1926)

Zondek, B., Aschheim, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Klin. Woch., S. 1388-1390 (1925)

Zondek, B., Aschheim, S.: Ovarialhormon, Wachstum der Genitalien, sexuelle Frühreife. Klin. Woch., S. 2199-2202 (1926)

Lebenslauf

Am 15.12.1930 wurde ich als Tochter des am 25.5.1959 verstorbenen Dipl.Ing. Erich Reimann und seiner Ehefrau, der Dipl. Handelslehrerin Aloisia Reimann, geb.Lecus, in Berlin-Lankwitz geboren. Ich bin katholischer Konfession. Am 5.9.1961 heiratete ich den Dipl. Volkswirt Wolfgang Millin.

Von April 1937 bis Sommer 1941 besuchte ich die 18. Volksschule in Berlin-Frohnau und von September 1941 bis Juni 1948 die Hans Thoma-Schule, Oberschule für Mädchen, in Berlin-Hermsdorf. Dort bestand ich am 9. Juni 1948 meine Reifeprüfung. Von August 1948 bis März 1949 war ich in der Krankenpflege als Praktikantin in der Städt. Universitätsklinik Berlin tätig.

Im April 1949 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium, bestand dort im September 1951 das Physikum und am 20.12.1955 das medizinische Staatsexamen. Von August 1956 bis März 1957 war ich als Pflichtassistentin in der Geb.-Gyn. Abteilung und anschliessend für 6 Monate in der Kinder-Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit tätig. Danach arbeitete ich 2 Monate in der Dermat. Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses. Am 29.11.1957 wurde mir die Vollaprobation erteilt.

Vom 10.3.1958 bis 31.10.1959 war ich in der Kinderabteilung des Städt. Krankenhauses Moabit und vom 1.11.1959 bis zum 28.2.1962 in der Städt. Kinderklinik Wilmersdorf als Assistenzärztin beschäftigt. Seit dem 1.3.1962 arbeite ich im Städt. Krankenhaus Tegel-Süd.

